Ein Versuch, die Abderhaldenschen Abwehrfermente als Gradmesser für den Gesundheitszustand eines Individuums zu betrachten

1946

Dr. Kurt Nunhöfer

Aus dem Hygienischen Institut der Medizinischen
Akademie Danzig. Vorstand Prof. Dr. Dr. G. F. Wagner.

Ein Versuch, die Abderhaldenschen Abwehrfermente als Gradmesser für den Gesundheitszustand eines Individuums zu betrachten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen

vorgelegt von

Kurt Nunhöfer

aus Horn bei Radolfzell (Bodensee)

1946

Buchdruckerei Schmitz, Radolfzell (Bodensee)

Referent: Prof. Dr. Stickel

Dekan: Prof. Dr. Engelhardt

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

G. M. Z. F. O.
Visa No. 1254
de la Direction de l'Education Publique
Autorisation No. 926
de la Direction de l'Information

Vorwort.

Um nicht durch die von uns angewendete Nomenklatur den Gedankengang der Arbeit zu beeinträchtigen, wollen wir versuchen, eine schematische Uebersicht über die Namengebung der Fermente unseren Ausführungen voranzustellen.

Die von E. Abderhalden als Abwehrfermente bezeichneten Proteinasen wollen wir im Rahmen dieser Arbeit Abbaufermente nennen. Dann unterscheiden wir zwei Arten von Abbaufermenten:

Fermente, die gesundes Organeiweiß abbauen, bezeichnen wir als Angriffsfermente,

Fermente, die pathologische Eiweißkörper abbauen, nennen wir Abwehrfermente.

Die von uns als Angriffsfermente bezeichneten Abbaufermente werden von E. Abderhalden als zelleigene Proteinasen aus geschädigten Zellen gedeutet. E. Abderhalden weist an mehreren Stellen darauf hin, daß diese zelleigenen Proteinasen im strengen Sinne nicht als Abwehrproteinasen aufgefaßt werden dürfen.

Den Namen Abwehrfermente, den E. Abderhalden der ganzen Gruppe der durch die Abderhaldensche Reaktion nachweisbaren Fermente gegeben hat, möchten wir hier nur für diejenigen Proteinasen anwenden, mit denen der Organismus pathologische Eiweißkörper „abwehrt."

Abbaufermente.

Angriffsfermente (Gradmesser für Krankheitstendenzen im Organismus)

Abwehrfermente (Gradmesser für Heilungstendenzen im Organismus)

Alle in der Arbeit geschilderten Versuche wurden mit der Arbeitshypothese durchgeführt, daß der zeitliche Ablauf der Ninhydrinreaktion einen Maßstab für den Stärkegrad der Fermente darstellt (Nowitzki). Es ist notwendig, diese Hypothese durch umfangreiche Versuchsreihen zu unterbauen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549610_0063

Ein Versuch, die Abderhaldenschen Abwehrfermente als Gradmesser für den Gesundheitszustand eines Individuums zu betrachten.

Im Jahre 1909 veröffentlichte E. Abderhalden seine A. R. (Abderhaldensche Reaktion), d. h. eine biologische Methode zum qualitativen Nachweis von spezifischen Abwehrproteinasen im Serum von Warmblütern. 1930 vereinfachte Abderhalden die Methode dadurch, daß er die Abwehrfermente auch im Harn nachwies, wodurch das umständliche Dialysierverfahren wegfiel. Inzwischen bemühten sich mehrere Forscher, die qualitative A. R. quantitativ zu gestalten, um den jeweiligen Stärkegrad der Abwehrproteinasen bestimmen zu können. So arbeiteten Mall u. Winkler ein Titrationsverfahren aus, bei dem die durch die Fermentwirkung entstehenden Eiweißabbauprodukte austitriert werden. E. Nowitzki kam auf den Gedanken, die Zeit bis zum Eintritt der Farbreaktion quantitativ auszuwerten. Diese Methode prüften wir nach und wendeten sie für unsere Versuche an.

Im Verlaufe unserer Versuche stellten sich einige Aenderungen gegenüber der Technik von Nowitzki als zweckmäßig heraus. Wir lassen daher eine Beschreibung unserer Arbeitsweise folgen.

Die Reaktion besteht darin, daß man die aus dem Harn gewonnenen Proteinasen auf entsprechende Organsubstrate einwirken läßt und den Wirkungsgrad mit der Ninhydrinreaktion bestimmt. Daraus ergeben sich drei Arbeitsgänge:

1.) Die Herstellung der Organsubstrate.
2.) Die Gewinnung der Proteinasen aus dem Harn.
3.) Die Einwirkung der Proteinasen auf die Substrate mit nachfolgender Ninhydrinreaktion.

Die Organe müssen in frischem Zustande verarbeitet werden. Die Auswahl des Materials (Organe, Tumoren usw.) richtet sich streng nach den auszuführenden Versuchen. Nach gründlichem Auswaschen des Blutes und der Lymphe werden die Organe 15 Minuten in Leitungswasser gekocht und nochmals ausgewaschen. Man läßt sie nun in aqua dest. 48 Stunden im Eisschrank ausziehen. Danach werden sie in frischem aqua dest. 5 Minuten gekocht, und anschließend wird das Wasser sorgfältig abgegossen. In diesem feuchten Zustand kann man die Organe einige Tage im Eisschrank bis zur Weiterverarbeitung aufbewahren. Es folgt nun die

saubere makroskopische Präparation des spezifischen Gewebes und Zerkleinerung durch den Fleischwolf. Man breitet jetzt die Organe auf Filtrierpapierbögen aus und trocknet zwei bis drei Stunden bei 90 Grad Celsius im gut durchlüfteten Trockenschrank oder vorsichtig auf der Zentralheizung. Das völlig trockene Material wird mit der Kaffeemühle oder Mokkamühle fein vermahlen. Wir füllen nun das Organmehl zu je 200 mg in Wassermann-Röhrchen, die mit Korken verschlossen sind, ab und sterilisieren diese bei 160 Grad Celsius eine Stunde lang. Ansehnlichere Mengen Organmehl lassen sich auch in größeren Gefäßen sterilisieren und zuparafiniert über längere Zeit aufbewahren. Auf diese Weise erhalten wir Substrate, die von allen Eigen- und Bakterienfermenten befreit sind. Die Trocknung und Vermahlung der Organe fügten wir der NOWITZKIschen feuchten Aufbereitung deshalb hinzu, weil erstens die Organe besser und länger haltbar bleiben (die feuchten Organe schimmeln leicht), zweitens der Feuchtigkeitsgehalt (=O) und die Teilchengröße der Substrate genau bestimmt werden können. Der Feuchtigkeitsgehalt ist für die quantitativen Resultate insofern wichtig, als bei unterschiedlichem Wassergehalt das Abwiegen zu verschiedenen Substratmengen führt. Die Teilchengröße ist deshalb wichtig, weil die Oberfläche (Fermentwirkung) der verwendeten Substrate konstant sein muß.

Die Proteinasen können nur aus frischem Harn (höchstens 24 Stunden alt) gewonnen werden. Eiweißhaltiger Urin ist ungeeignet, da vorher eine umständliche Enteiweißung stattfinden müßte. Am besten wird der Harn der Versuchsperson in einem sterilen Glase aufgefangen, in dem sich pro 100 ccm Harn 0,1 g Chinosol befinden. Der Zusatz von Chinosol verhindert jegliche Bildung von Bakterienfermenten (wenigstens innerhalb 24 Stunden), ohne auf die im Urin vorhandenen Fermente eine nachteilige Wirkung auszuüben. Dadurch fällt das zeitraubende Filtrieren durch Seitzfilter weg, das zudem noch den Nachteil hatte, daß zwar das Filtrat bakterienfrei war, aber die vor der Filtration entstandenen Bakterienfermente enthielt und außerdem die Proteinasen abgeschwächt wurden. Wir verdanken diesen Hinweis Herrn Dr. NOWITZKI persönlich. Jeder Harn muß neutralisiert werden mit n/1 NaOH oder n/1 HCL, da die Proteinasen um pH 7 am wirksamsten sind (HINZBERG und SCHLEINZER). Nun wird der Harn durch gewöhnliches Filtrierpapier filtriert. Das Filtrat wird mit der gleichen oder besser etwas mehr als der gleichen Menge Aceton versetzt und anschließend zentrifugierd (2000 Umdrehungen, 10 Minuten). Der Ueberstand wird scharf abgegossen und der Bodensatz in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Um eine möglichst feine Suspension des wasserunlöslichen Bodensatzes zu erhalten, wird die Fermentaufschwemmung noch 5 Minuten in die Schüttelmaschine*) gestellt (Teilchengröße, Oberfläche). Diese Fermentaufschwemmung ist im Eisschrank vier bis sechs Wochen lang haltbar. Unsere Nachprüfungen ergaben, daß länger aufbewahrte Fermente allmählich in ihrer Wirkung unspezifisch werden, d. h. sie beginnen schließlich, selbst mit Ninhydrin zu reagieren, so daß die vollständige Substrat-Ferment-Reaktion mit der Zeit immer stärker zu werden scheint. Will man die Fermente länger aufbewahren, so schwemmt man sie nach dem Zentrifugieren nicht in physiologischer Kochsalzlösung auf, sondern trocknet sie mit Azeton. In dieser Pulverform sind sie länger als ein Jahr haltbar (E. ABDERHALDEN). Mit der bei der Aufschwemmung verwendeten Menge physiologischer Kochsalzlösung wird die Konzentration festgelegt. Wir verwenden die gleiche Konzentration, die die Proteinasen vorher im Harn hatten, z. B. : 25 ccm Harn werden mit etwa 30 ccm Aceton versetzt, der Bodensatz des Zentrifugates in 25 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

*) Nach *E. Abderhalden* werden die Fermente in der Schüttelmaschine inaktiviert. Wahrscheinlich war dies bei uns deshalb nicht der Fall, weil wir die Schüttelmaschine nur schwach einstellten.

Für die Reaktion der Proteinasen mit den Substraten verwenden wir 200 mg Trockensubstrat, geben dazu 1,5 ccm oben beschriebener Fermentaufschwemmung und schütteln gut durch. Es ist wichtig, daß man bei allen Reaktionen dieselben Mengenverhältnisse anwendet, um vergleichbare Resultate zu erhalten. Die Proteinasen lassen wir dann 20 Stunden bei 37 Grad Celsius auf die Substrate einwirken. Dabei ist es gleichgültig, ob man die Zeit länger oder kürzer wählt. Es muß nur immer die gleiche Zeitspanne eingehalten werden. Nach 20 Stunden entnehmen wir die Fermentsubstratgemische dem Brutschrank, filtrieren und bestimmen stichprobenweise die pH-Zahlen, um eventuelle Verunreinigungen zu ermitteln. Die Filtrate pipettieren wir in kleine Gärröhrchen, die mit Dauermarkierungen bei $1/2$ ccm versehen sind, und setzen sie in unsere nummerierten Spezialständer zu je 25 Stück. Aus einer Pipette fügen wir jedem Röhrchen einen Tropfen einer 2%igen Ninhydrinlösung zu, die möglichst schon einige Tage vorher angesetzt werden muß, da sich Ninhydrin schwer löst. Am besten verschließt man die Röhrchen mit Gummistopfen, in Ermangelung solcher mit paraffinierten Korken. Jedes Röhrchen muß einzeln umgeschüttelt werden, worauf sie in einen Brutschrank von 45 Grad Celsius wandern. Von diesem Augenblick an rechnet die Reaktionszeit, die mit der Stoppuhr abgelesen wird. Wir beobachten die Röhrchen durch die Glastür des Brutschrankes, der die Temperatur von 45 Grad bei geöffneter Isolationstüre halten muß. Die Reaktionstemperaturen können etwa zwischen 40 und 50 Grad Celsius schwanken. Doch werden dadurch die Reaktionszeiten auseinandergezogen bzw. zusammengedrängt. Uns hat sich die von NOWITZKI angegebene Temperatur von 45 Grad Celsius am besten bewährt. Wir lesen die Reaktionszeiten bis 80 Minuten ab, tragen die Werte in Tabellen (siehe Abbildung) ein und zeichnen die Kurven.

Je stärker die untersuchten Proteinasen sind, desto kleiner ist die Minutenzahl. Wir nehmen deshalb auf der Ordinate als Maximalwert 0 an und führen die Abszisse bei 80 Minuten, indem wir auf ihr die Anzahl der Untersuchungstage eintragen. Bei jedem Versuch führen wir zweierlei Kontrollen mit: Als Organkontrolle das Organ mit physiologischer Kochsalzlösung, als Fermentkontrolle die reine Fermentaufschwemmung. Um die ganze Wirkungsbreite der Proteinasen zu erfassen, setzen wir möglichst viele verschiedene Substrate an und gewinnen damit gleichzeitig eine Spezifitätskontrolle.

Wir fanden im Verlauf unserer Versuche die Tatsache, auf die auch Nowitzki hinweist, bestätigt, daß es sich hier um eine relativ*) quantitative Methode handelt, ähnlich serologischen Methoden wie Agglutinationen, Komplementbindungsreaktionen usw., deren Auswertungsmöglichkeit auf vergleichenden Versuchsreihen beruht. Es ist deshalb nicht möglich, aus einer einzigen Harnuntersuchung Aufschluß über die pathologischen Vorgänge in einzelnen Organen zu gewinnen. Erst mehrere Harnuntersuchungen gestatten einen verwertbaren Einblick in den Krankheitsprozeß.

Mit unserer Methode erfassen wir die Proteinasen im Harn nur hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung. Wir charakterisieren sie also nur in dieser Richtung. Dabei ergaben sich uns im Verlauf unserer Versuche zwei Arten von Proteinasen, die wir einander

*) Unter „relativ quantitativ" verstehen wir, daß geringe Schwankungen der Reaktionszeiten vorkommen. Durch wiederholte Untersuchungen ist jedoch leicht das Mittel festzustellen. Im übrigen haben kleine Schwankungen keinen Einfluß auf das Gesamtkurvenbild.

Tabelle Sch_2 aus Fall 37.

(Fw. = Farbwolke)

Min.	Magen	Leber	Pank	Milz	Colon	Dü. D	Rect.	Rect. Ca	Ferm. kont.	Organkontrolle: M	L	P	M	C	D	R	C a
0					Fw.			Fw.									
26							Fw.										
35						Fw.											
38		Fw.															
60	Fw.																
68			Fw.														
71				Fw.													
									—	—	—	—	—	—	—	—	—

gegenüberstellen. Wir unterscheiden Proteinasen, die pathologische Eiweißkörper und solche, die normales Organeiweiß abbauen. Die ersteren nennen wir nach E. Abderhalden Abwehrfermente, die letzteren Angriffsfermente. Diese Nomenklatur wollen wir der Einfachheit und Deutlichkeit halber beibehalten.

Zur Definition der Abwehrfermente sagt E. Abderhalden u. a., daß eine Möglichkeit, fremdartiger Substanzen im Körper Herr zu werden, der fermentative Abbau bis zu Produkten ist, denen die ursprüngliche spezifische Struktur fehlt. Dadurch wird das bestimmte reaktionenauslösende Produkt so geformt, daß es in die allgemeinen Stoffwechselvorgänge eingereiht werden kann. Aus Fremdartigem ist den Zellen vertrautes, für weitere Umwandlungen verwendbares Material geworden.

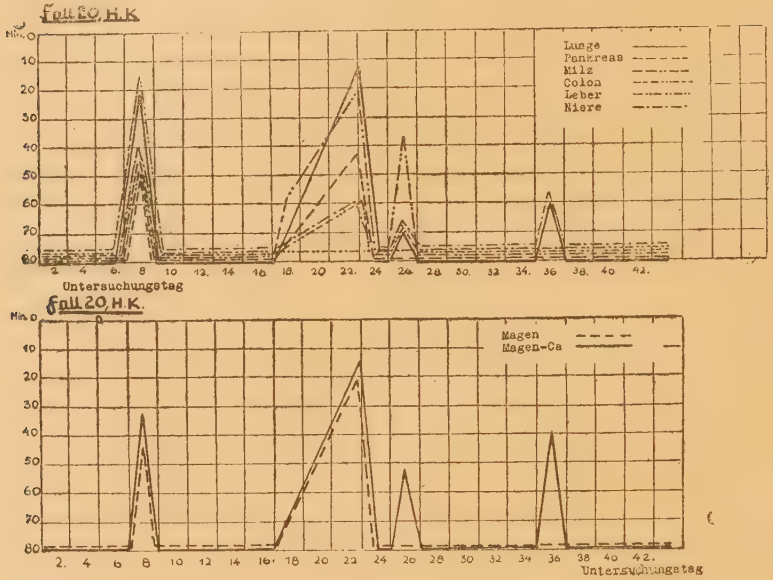
Die Angriffsproteinasen, die gesunde Organe abbauen, sind in geringem Maße physiologischerweise immer im Körper tätig. Im Hungerzustande verstärken sie ihre Wirkung. So hat z. B. E. Abderhalden in seinen „Studien über das Hungerstadium an Hand der A. R." an Versuchen mit Kaninchen gezeigt, daß in der zweiten Woche der Hungerperiode Muskel-, Gehirn- und Nierensubstrat abgebaut werden. Gegen Ende der Hungerperiode werden immer mehr Organsubstrate angedaut. Es findet also im Körper ein ständiger Organabbau statt. Bei Krankheit werden gewisse Organe in höherem Grade angegriffen. Dieser rapide Abbau geht etwaigen Organveränderungen voraus (Cirrhosen, Cavernenbildung, Tumoren usw.).

Nach diesen Definitionen der Angriffs- und Abwehrfermente wollen wir im Rahmen dieser Arbeit die Angriffsfermente als Gradmesser für die Krankheitstendenzen im Organismus ansehen, die Abwehrfermente als Gradmesser für die Abwehrkräfte des Körpers. Als Primäres wären die Angriffsproteinasen aufzufassen, denen vom Organismus die Abwehrproteinasen als Abwehrkräfte entgegengestellt werden. Die eingangs geschilderte Methode versetzt in die Lage, Angriffs- und Abwehrfermente als Antagonisten im Organismus quantitativ zu erfassen. Wir gingen dabei von der Untersuchung gesunder Versuchspersonen aus und bringen einige Kurven.

Untersuchung über Proteinasenausscheidung von Gesunden.

Fall 20, Gesunder H. K., männlich, 24 Jahre.

Beobachtungsdauer: 44 Tage.
Zahl der Harnuntersuchungen 20.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.

Ehe wir die Untersuchung von Gesunden aufnahmen, hatten wir zunächst die Vermutung, daß keinerlei Angriffs- oder Abwehrfermente ausgeschieden werden würden. Es stellte sich aber heraus, daß auch beim Gesunden, wie z. B. unser Fall 20 zeigt, Angriffsfermente in größeren Abständen gegen die verschiedensten Organe ausgeschieden werden. Am 8. Untersuchungstag traten besonders starke Angriffsproteinasen gegen Leber und Lunge auf, am 23. Untersuchungstag gegen Lunge und Milz, am 26. Untersuchungstag gegen Milz und am 36. Untersuchungstag gegen Niere und Lunge. Die Tatsache, daß auch beim Gesunden zeitweise in verschieden starkem Maße Angriffsfermente ausgeschieden werden, ist ein Ausdruck für den physiologischen Abbau der Organe. Aus dem Verlauf der Proteinasekurven eines Gesunden ergibt sich, daß man aus e i n e r Harnuntersuchung keine Diagnose stellen kann. Es ist also nötig, daß für diagnostische Zwecke der Patient über mehrere Tage hin untersucht wird, um ein Kurven-

bild zu erhalten. Dann wird sich immer ein klarer Unterschied zwischen den Kurvenbildern von Kranken und Gesunden ergeben.

Untere Kurve:

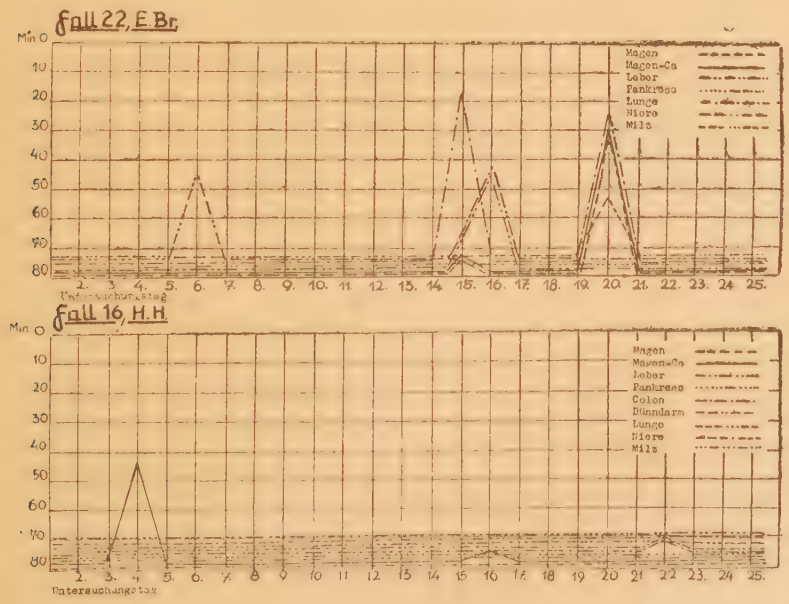
Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Wie wir sehen, werden beim Gesunden nicht nur Angriffs-, sondern auch Abwehrfermente in gleichen Abständen wie die Angriffsfermente ausgeschieden. Dabei übertreffen beim Gesunden die Abwehrfermente die Angriffsfermente, oder es halten sich beide die Waage. Gesundheit ist in diesem Sinne nichts Feststehendes. Sie wird erhalten durch das Wechselspiel von Krankheits- und Gesundungstendenzen, wobei sich beide die Waage halten müssen. Würden die Angriffs- die Abwehrfermente übersteigen, so könnten wir aus einer solchen Kurve auf eine kommende oder latente Erkrankung schließen. Bei einem Heilungsprozeß dagegen müssen die Abwehr- die Angriffsfermente überwiegen.

Fall 22, Gesunder E. Br., weiblich, 45 Jahre.

Beobachtungsdauer: 25 Tage.
Zahl der Harnuntersuchungen: 11.

Fall 16, Gesunder H. H., männlich, 22 Jahre.

Beobachtungsdauer: 25 Tage.
Zahl der Harnuntersuchungen: 13.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffs- und Abwehrfermente (Fall 22).
Auch hier das Bild eines Gesunden: In größeren Abständen steigen einzelne Zacken (Angriffs- und Abwehrproteinasen) über die 80-Minuten-Grenze auf. Die Abwehrfermente halten den Angriffsfermente die Waage (15. und 20. Untersuchungstag). Am sechsten Untersuchungstag werden Angriffsfermente gegen Niere ausgeschieden, am 15. Untersuchungstag gegen Lunge, am 16. Untersuchungstag gegen Niere und Leber und am 20. Untersuchungstag gegen Lunge, Magen und Niere. Am häufigsten sehen wir also Angriffsfermente gegen Niere auftreten, so wie wir in Fall 20 hauptsächlich Proteinasen gegen Lunge gefunden haben. Wir betrachten diesesErgebnis als einen Hinweis auf die „schwache Stelle" des betreffenden Individuums.

Untere Kurve:

Darstellung der Angriffs- und Abwehrfermente (Fall 16).
Ebenfalls das Bild des Gesunden mit geringsten Fermentausscheidungen in großen Abständen (16. und 22. Untersuchungstag). Am vierten Untersuchungstag eine etwas stärkere Abwehrfermentbildung gegen Magen-Ca!

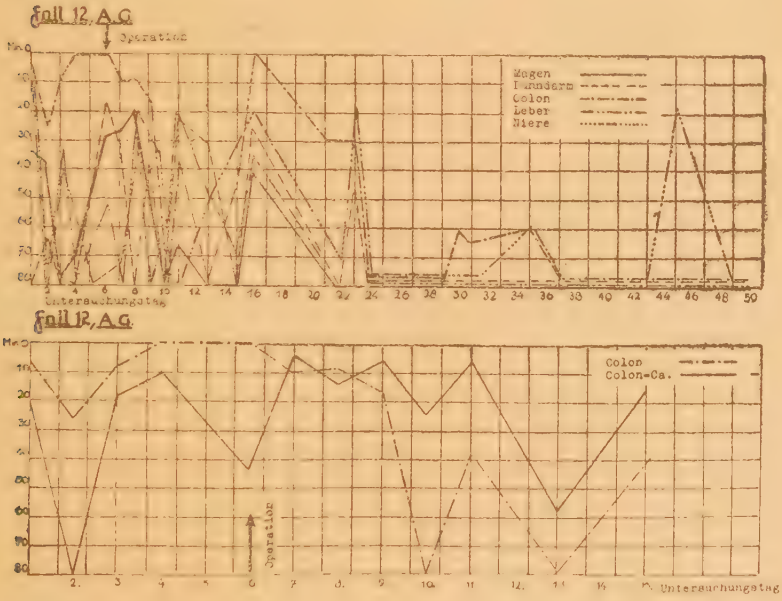
Von den angeführten drei Fällen lassen die Kurvenbilder darauf schließen, daß sich die Versuchsperson Fall 16 im besten Gesundheitszustand befindet. Dies stimmt auch mit dem ärztlichen Gutachten überein. Wir halten deshalb die Methode für geeignet, objektive Urteile über die Gesundheit eines Individuums zu gewinnen und die gefährdeten Organe desselben herauszufinden.

Im Anschluß hieran besprechen wir einige Krankheitsfälle.

Untersuchung über Proteinasenausscheidung vor und nach chirurgischen Eingriffen.

Fall 12, Pat. A. G., männlich, 69 Jahre.

Klinische Diagnose: Colon-Ca.
Röntgen-Diagnose: Colon-Ca.
Pathologisch-histologische Diagnose: Drüsiges Zylinderzellcarcinom.
Therapie: Operation.
Beginn der Harnuntersuchungen: 5 Tage vor der Operation.
Ende der Harnuntersuchungen: 44 Tage nach der Operation.
Zahl der Harnuntersuchungen: 24.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.

Aus den Kurven lesen wir ab, daß vor der Operation alle Organe stark „angegriffen" sind. Am stärksten betroffen ist das Colon, was aus den starken Proteinasen gegen Colon hervorgeht. Die Ausscheidungen der Proteinasen finden hier im Krankheitsfalle im Gegensatz zu den Gesunden, wo nur von Zeit zu Zeit eine Ausscheidungszacke auftritt, täglich statt. Dieses Bild besteht auch noch eine Zeit lang nach der Operation. Erst am 18. Tage nach dem Eingriff sinken die Angriffsproteinasen unter die 80-Minuten-Grenze ab. Von diesem Punkt ab zeigt sich das Kurvenbild eines Gesunden. Dies stimmt laut Krankengeschichte mit dem

subjektiven Besserungsgefühl und dem klinischen Bild überein. Nur gegen Colon und Niere werden auch späterhin noch einige Male stärkere Angriffsfermente ausgeschieden. Im Operationsbericht wird auf die Einwachsung des Tumors in den oberen Nierenpol hingewiesen, die nicht beseitigt werden konnte. Die Kurve der Nierenangriffsfermente berechtigt zu der Hoffnung, daß die Nierenmetastasen nach Entfernung des Primärtumors in Rückbildung begriffen sind, da die Kurvenzacken in immer größeren Abständen auftreten. Leider konnten wir den Patienten nicht weiter verfolgen, da er aus der Krankenhausbehandlung als geheilt entlassen wurde. Bei einer Weiterführung der Kurven würde man eventuelle Rezidive an den Angriffsproteinasen erkennen.

Untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Bis zur Operation überwiegen die Angriffsproteinasen gegen Colon die Abwehrproteinasen gegen Colon-Ca. Drei Tage nach der Operation sinkt die Kurve der Angriffsproteinasen ab, so daß sich beide Kurven kreuzen und nunmehr die Abwehrfermente die Angriffsfermente überwiegen. Dies ließ schon bald nach der Operation auf einen günstigen Heilverlauf schließen, noch bevor die subjektive Besserung in Erscheinung trat. Hier gab die Operation den Anstoß zur Genesung, indem die Abwehrkräfte des Körpers voll wirksam werden konnten. Auf Grund unserer Kurvenbilder vermuten wir, daß der Patient mit einer günstigen Prognose entlassen wurde.

Fall 54, Pat. W. B., weiblich, 74 Jahre.

Klinische Diagnose: Magen-Ca.

Röntgen-Diagnose: Expansiv wachsendes Neoplasma von Pylorus bis Corpusmitte reichend.

Path.-hist. Diagnose: Adenocarcinom.

Therapie: Operation. Typische Resektion nach Billroth II.

Sektionsbefund:

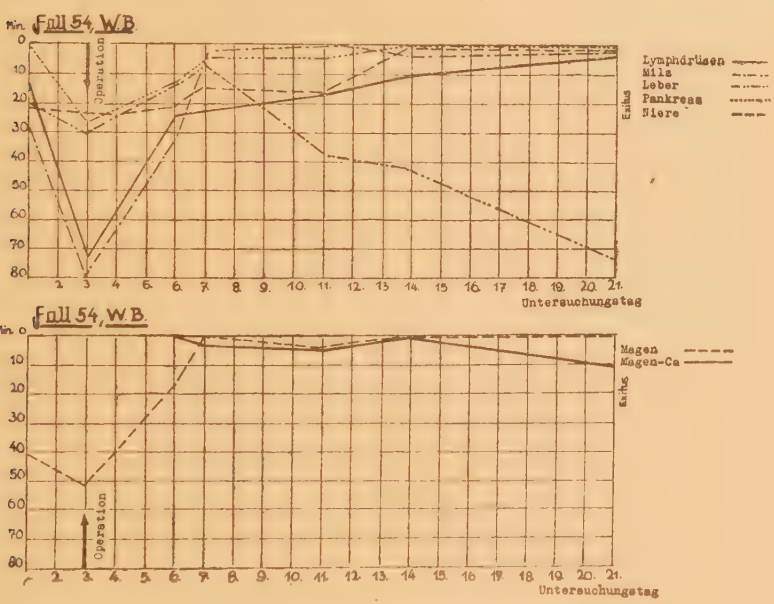
Grundleiden: Carcinoma ventriculi, Endocarditis verrucosa, Bronchopneumonie.

Todesursache: Herzkreislaufversagen.

Beginn der Harnuntersuchungen: 2 Tage vor der Operation.

Ende der Harnuntersuchungen: 18 Tage nach der Operation.

Zahl der Harnuntersuchungen: Sieben.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.

Am ersten Untersuchungstag werden starke Angriffsproteinasen gegen Pankreas, Lymphdrüsen, Leber, Niere und Milz festgestellt. Ein geringer Abbau findet am Operationstag statt. Nach der Magenresektion kommt es zu einer heftigen Angriffsfermentausscheidung, die bis zum Exitus am 21. Untersuchungstag anhält. Nur die Kurve der Leberangriffsproteinasen zeigt ein anderes Verhalten, das möglicherweise mit der im Sektionsbefund erwähnten braunen Leberatrophie zusammenhängt.

Untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Bei Beginn der Untersuchung sehen wir starke Abwehrproteinasen gegenüber schwächeren Angriffsproteinasen. Nach der Operation steigen die Angriffsproteinasen an, was wir auf Grund unserer Definition der Angriffs- und Abwehrproteinasen als ungünstige Prognose deuten konnten. Vier Tage nach der Operation schneidet die Kurve der Angriffsproteinasen die Kurve der Abwehrproteinasen und verharrt in dieser Maximumsstellung bis zum Exitus.

Fall 47, Pat. M. H., weiblich, 70 Jahre.

Klinische Diagnose: Rectum-Ca.

Path.-hist. Diagnose: Stachelzellcarcinom. (Probeexcision).

Therapie: Anlegung eines Anus praeter.

Vor der Hauptoperation Exitus.

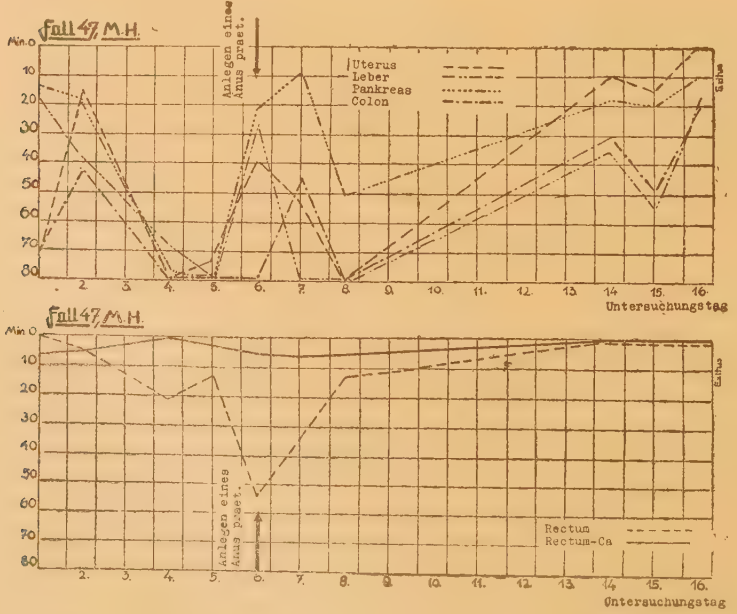
Sektionsbefund: Grundleiden: Rectum-Ca und Ulcera ventriculi.

Todesursache: Peritonitis.

Beginn der Harnuntersuchungen: 16 Tage vor dem Exitus.

Ende der Harnuntersuchungen: Am Tage des Exitus.

Zahl der Harnuntersuchungen: 10



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.
Zu Beginn der Untersuchung war die Patientin schon acht Tage in Krankenhausbehandlung. Vom zweiten Untersuchungstag ab sehen wir ein allgemeines Absinken der zunächst starken Angriffsfermente. Es ist anzunehmen, daß die konservative Krankenhausbehandlung hier zu einer vorübergehenden Besserung führte, was wir den Kurven entnehmen. Am sechsten Untersuchungstag wird ein Anus praeter angelegt. Diese Operation hat ein Ansteigen der Angriffsfermente zur Folge. Es entwickelte sich eine Peritonitis, die am 16. Untersuchungstag zum Exitus führte. Gegen den letzten Ausgang hin werden die Angriffsfermente immer stärker, zum Schluß maximal ausgeschieden. Dieser erhebliche Eiweisabbau ist ein Ausdruck für die Entzündungsprozesse, die mit der Peritonitis einhergehen.

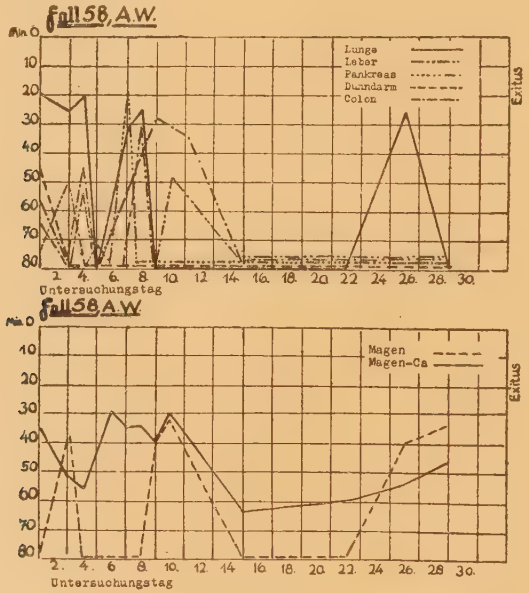
Untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Auch hier zeigt sich ein Absinken der Angriffsproteinasen bis zum Eingriff. Nach demselben steigen sie wieder an, um drei Tage vor dem Exitus die Abwehrproteinasen, die dauernd in maximaler Stärke ausgeschieden wurden zu erreichen. Die starke Ausscheidung der Abwehrproteinasen ließ zunächst auf eine günstige Abwehrlage des Organismus schließen. Kurz nach dem Eingriff erfolgte der Umschwung.

Untersuchung über Proteinasenausscheidung bei Kachexie mit symptomatischer Behandlung.

Fall 58, Pat. A. W., männlich, 47 Jahre.

Klinische Diagnose: Inoperables Magen-Ca.
Röntgen-Diagnose: Ausgedehntes schüsselförmiges Carcinom, vom Canalis des Magens über den Angulus bis in Corpusmitte reichend.
Therapie: Symptomatisch.
Beginn der Harnuntersuchungen: 32 Tage vor dem Exitus.
Ende der Harnuntersuchungen: 4 Tage vor dem Exitus.
Zahl der Harnuntersuchungen: 13.



Obere Kurve:

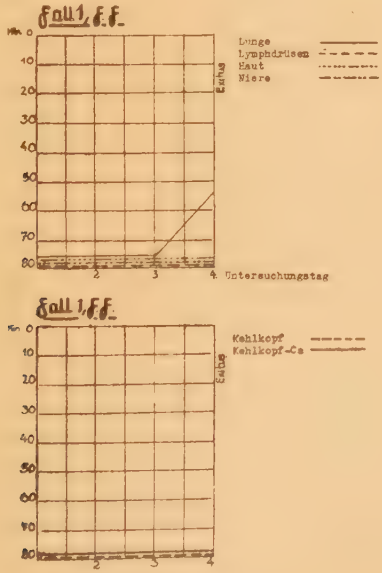
Darstellung der Angriffsfermente.

Zu Beginn der Untersuchung werden noch täglich stärkere Proteinasen gegen Lunge, Magen, Dünndarm, Colon, Leber und Pankreas ausgeschieden. 18 Tage vor dem Exitus kommen die Kurven der Angriffsproteinasen nicht mehr über die 80-Minuten-Grenze hinaus. In Uebereinstimmung mit E. Abderhalden fanden wir solche minimalen Ausscheidungen von Proteinasen in der Kachexie. Da alle Prozesse des Körpers in der Kachexie auf ein Kleinstmaß zurückgehen, so ist es nicht verwunderlich, daß dies auch für die Ausscheidung der Proteinasen zutrifft. Die Todesursache

bestand in einer Pneumonie, die zu dem Grundleiden hinzutrat, was in einer Zacke der Lungenangriffsfermentkurve acht Tage vor dem Exitus zum Ausdruck kommt.
Untere Kurve:
Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Neun Tage vor dem Exitus übersteigen plötzlich die Angriffs- die Abwehrfermente, welche bis dahin die Oberhand hatten: Ein Hinweis für das Nachlassen der Abwehrreaktionen des Körpers.

Fall 1, Pat. F. F., männlich, 45 Jahre.

Klinische Diagnose: Kehlkopf-Ca.
Röntgen-Diagnose: Kehlkopf-Ca mit Metastasen in der Wirbelsäule.
Path.-hist. Diagnose: Epithelisches Blastom vom Schleimhauttypus.
Therapie: Symptomatisch.
Sektionsbefund: Grundleiden: Piriformis-Carcinom links.
Todesursache: Bronchopneumonie.
Beginn der Harnuntersuchungen: Vier Tage vor dem Exitus.
Ende der Harnuntersuchungen: Am Tage des Exitus.
Zahl der Harnuntersuchungen: Vier.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.
Zustand in Krebskachexie – keine Fermentausscheidung! Die Reaktion der Lunge am Tage des Exitus weist auf die Todesur-

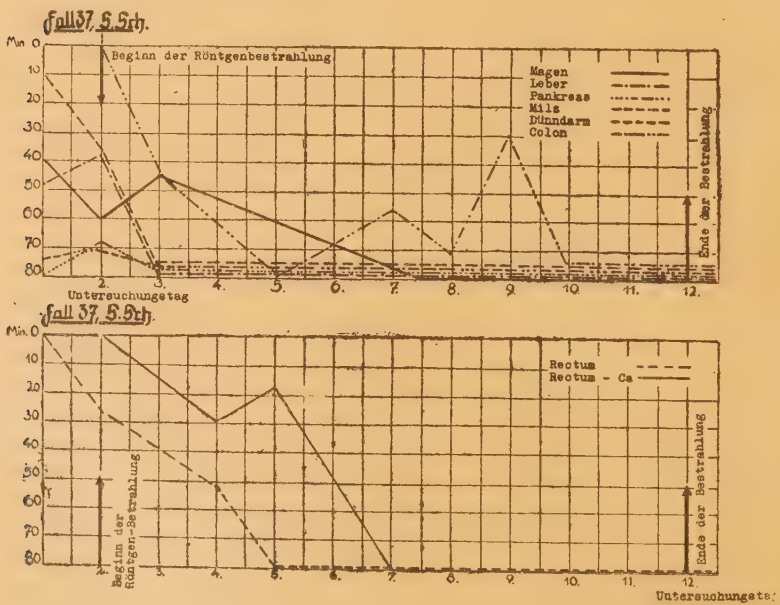
sache hin (Bronchopneumonie). Trotz Metastasen in sämtlichen von uns untersuchten Organen (Sektionsbefund) fand keine Ausscheidung von Angriffsproteinasen statt.

Untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Man würde in diesem Falle allgemeiner und schwerster Carcinose höchste Werte der Fermentausscheidung erwarten. Dennoch sind alle Reaktionen negativ. Im Zustand der Kachexie ist also eine Diagnose aus den Kurven der Proteinasen nicht mehr zu stellen.

Untersuchung über Proteinasenausscheidung bei Röntgenbestrahlung.
Fall 37, Pat. S. Sch., weiblich, 64 Jahre.

Klinische Diagnose: Rectum-Ca.
Therapie: Röntgenbestrahlung (10 Sitzungen mit insgesamt 4800 r mit Nahbestrahlungsgerät nach Chaoul unter Verwendung der Spitzenanode).
Beginn der Harnuntersuchungen: Einen Tag vor Bestrahlungsbeginn.
Ende der Harnuntersuchungen: Zehn Tage nach Bestrahlungsbeginn.
Zahl der Harnuntersuchungen: Zehn.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.
Vor der Bestrahlung werden Angriffsproteinasen in den verschie-

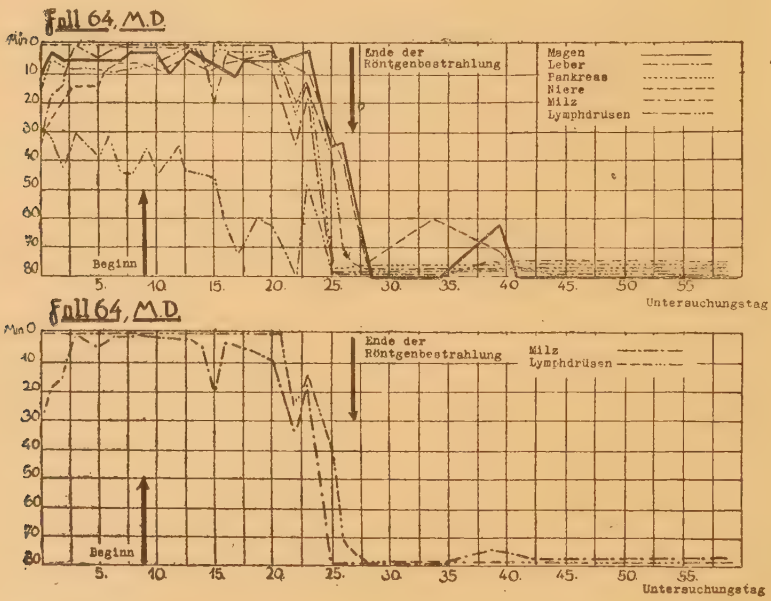
densten Stärken ausgeschieden. Durch die Röntgen-Bestrahlung geht die Ausscheidung der Proteinasen zurück und bleibt vom achten Bestrahlungstag an dauernd unter der 80-Minuten-Grenze. Am stärksten wurde Colon abgebaut, dessen Kurve zuletzt absinkt. Es hat sich uns gezeigt, daß die Bestrahlungsdosis in dem schnellen oder langsamen Absinken der Proteinasekurven zum Ausdruck kommt. Im vorliegenden Fall führte eine Tagesdosis von 480 r schon nach fünf Tagen zum allgemeinen Rückgang der Proteinasenausscheidung. Kleinere Dosen haben langsameres Absinken der Proteinasekurven zur Folge. Für die Röntgen-Therapie zeigt sich hier eine Anwendungsmöglichkeit der Methode.

Untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
In diesem Falle waren die Abwehrfermente dauernd stärker als die Angriffsfermente. Hieraus ergibt sich eine relativ günstige Prognose (gute Abwehrkräfte). Die Kurve der Abwehrproteinasen sinkt zwei Tage später unter die 80-Minuten-Grenze ab als die Kurve der Angriffsproteinasen. Subjektiv zeigte sich eine deutliche Besserung aller Beschwerden, obwohl angesichts der Natur der Erkrankung nicht mit einem länger dauernden Erfolg zu rechnen war (Bescheid des Röntgen-Arztes). Daraus geht hervor, daß das Absinken und Verweilen der Proteinasekurven unter der 80-Minuten-Grenze nicht mit normalem, gesundem Zustand im Sinne einer endgültigen Heilung verwechselt werden darf. Die Röntgen-Bestrahlung führte hier also zu einer Hemmung der Proteinasenausscheidung.

Fall 64, Pat. M. D., weiblich, 45 Jahre.

Klinische Diagnose: Lymphogranulomatose.
Therapie: Röntgenbestrahlung (von drei Feldern aus 15 mal mittlere Entzündungsdosen, zusammen 2360 r).
Beginn der Harnuntersuchungen: Acht Tage vor Bestrahlungsbeginn.
Ende der Harnuntersuchungen: 50 Tage nach Bestrahlungsbeginn.
Zahl der Harnuntersuchungen: 26.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.
Die Kurve zerfällt deutlich in zwei Teile. Der erste Teil zeigt maximale Proteinasenausscheidung gegen Lymphdrüsen, Milz, Magen, Pankreas, Niere und Leber, der zweite minimale Ausscheidung als Folge der Röntgen-Bestrahlung. Die maximale Ausscheidung ist ein Ausdruck für den ernsten Zustand der Patientin. Es wurden hier im Gegensatz zum vorigen Fall 37 nur mittlere Bestrahlungsdosen von täglich etwa 160 r verabfolgt. Dadurch hält die maximale Ausscheidung während der ersten Bestrahlungstage an, und es kommt erst zwischen dem 14. und 19. Bestrahlungstag zu einem Sturz sämtlicher Proteinasekurven unter die 80-Minuten-Grenze. Gegen Niere, Magen und in ganz geringem Maße auch gegen Milz werden noch 13 Tage länger Angriffsfermente gebildet. Wir weisen auf die geringere Beteiligung der Leber am

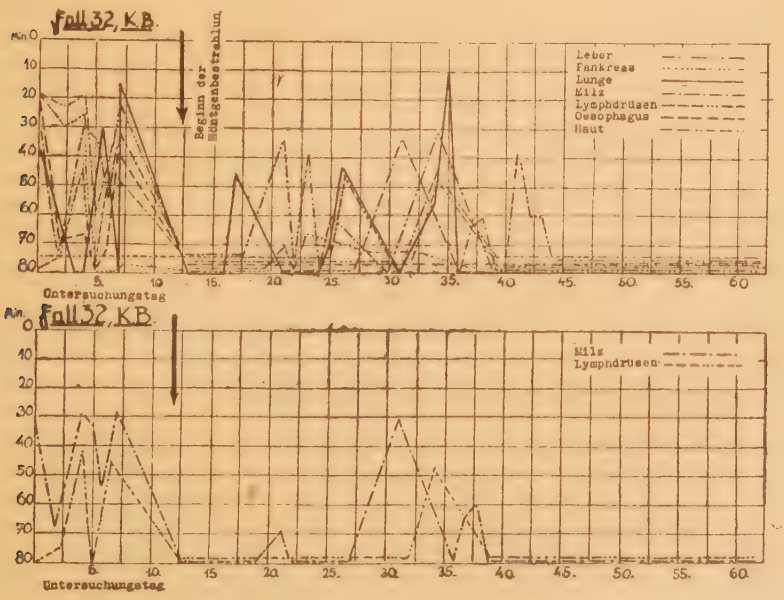
Krankheitsgeschehen hin. Auch hier führte die Röntgen-Bestrahlung zu einer Hemmung der Proteinasenausscheidung. Da die Patientin am 59. Untersuchungstag entlassen wurde, konnten wir leider nicht verfolgen, wann die Proteinasenausscheidung wieder in Gang kommt.

Untere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente gegen Milz und Lymphdrüsen. Die charakteristischen Kurven für Lymphogranulomatose stellen wir hier gesondert dar und weisen besonders auf den parallelen Verlauf der beiden hin. Die Wirkung der Röntgen-Strahlen zeigt sich an diesen Kurven am schönsten.

Fall 32, Pat. K. B., männlich, 19 Jahre.

Klinische Diagnose: Lymphogranulom?
Inzwischen geändert auf Lymphosarkom.
Path.-hist. Diagnose (Probeexcision): Kein Anhaltspunkt für Lymphogranulomatose.
Es handelt sich um einen mehr oder weniger normalen Lymphknoten.
Therapie: Röntgenbestrahlung (12 Sitzungen mit 2450 r).
Beginn der Harnuntersuchungen: 11 Tage vor Bestrahlungsbeginn.
Ende der Harnuntersuchungen: 50 Tage nach Bestrahlungsbeginn.
Zahl der Harnuntersuchungen: 24.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.

Am Beginn der Untersuchung weisen die starken Angriffsproteinasen, die im gestörten Rhythmus ausgeschieden werden, auf den ernsten Zustand des Patienten hin übereinstimmend mit dem klinischen Bild. Bei Beginn der Bestrahlung am 12. Untersuchungstag hat sich der Zustand des Patienten weiter verschlechtert, so daß das Absinken der Angriffsproteinasen in dieser Phase an den Zustand der Kachexie erinnert. Nach wenigen Bestrahlungen werden erneut Angriffsproteinasen ausgeschieden, bis 32 Tage nach Bestrahlungsbeginn (am 44. Untersuchungstag) sämtliche Kurven unter die 80-Minuten-Grenze abfallen. Wir stehen hier vor der merkwürdigen Tatsache, daß Röntgen-Bestrahlung bei vorher minimaler Proteinasenausscheidung zunächst die Ausscheidung anregt, während, wie sich in den vorigen Fällen gezeigt hat, Bestrahlung bei starker Proteinasenausscheidung die Ausscheidung und demzufolge Bildung der Proteinasen hemmt.

Wenn wir die Kurve der Hautangriffsfermente betrachten, so sehen wir, daß die Haut am allgemeinen Krankheitsgeschehen zunächst nicht beteiligt ist. Erst im Verlauf der Röntgen-Bestrahlung treten Erytheme auf, denen eine Ausscheidung an Angriffsfermenten parallel geht (am 26., 34. und 41. Untersuchungstag). Die Reaktion der Hautangriffsproteinasen zeigt sich also 14 Tage nach Bestrahlungsbeginn. Ihre Kurve sinkt als letzte unter die 80-Minuten-Grenze ab.

Untere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente gegen Milz und Lymphdrüsen. Vergleichen wir diese Kurven mit den entsprechenden Kurven des Falles 64, so zeigen sich erhebliche Unterschiede. Aus diesem Grunde möchten wir annehmen, daß es sich in den beiden angeführten Fällen um verschiedene Krankheiten handelt — nicht in beiden Fällen um Lymphogranulomatose, wie die ersten klinischen Diagnosen besagten.

Fall 66, Pat. F. D., männlich, 56 Jahre.

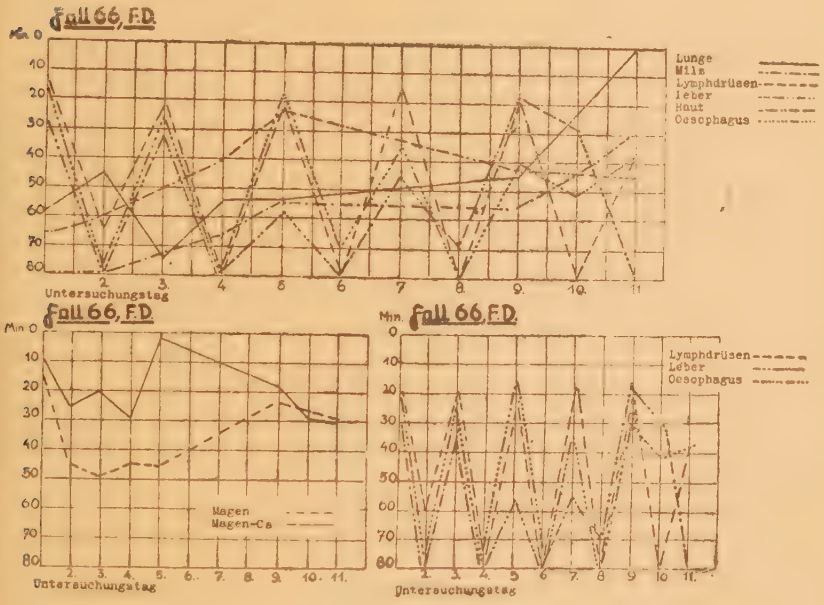
Klinische Diagnose: Oesophagus-Ca.

Röntgen-Diagnose: Ausgedehntes expansiv wachsendes Neoplasma des Magens, das auf die Cardia übergegriffen hat und das Lumen des Oesophagus an dieser Stelle bis auf Bleistiftdicke eingeengt hat.

Therapie: Röntgen-Bestrahlung (16 Sitzungen mit zusammen 3200 r).

Beobachtungsdauer: 11 Tage.

Zahl der Harnuntersuchungen: 11.



Obere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente.

Bei diesem Patienten fiel uns auf daß die Röntgenbestrahlung nicht ausreichte, um die Kurven der Angriffsproteinasen unter die 80-Minuten-Grenze absinken zu lassen. Dementsprechend besserte sich der Zustand des Patienten durch die Bestrahlung nicht. Gegen Ende der Untersuchung kam es zum Aufflackern einer alten Lungen-Tuberkulose, wie durch Röntgen-Aufnahme nachgewiesen wurde. Dies zeigte sich am Verlauf der Kurve der Lungen-Angriffsproteinasen, die am letzten Untersuchungstag das **Maximum erreichte.**

Linke untere Kurve:

Gegenüberstellung der Angriffs- und Abwehrfermente.
Auch hier zeigt sich, daß die Röntgen-Bestrahlung nicht zum Ziele führte. Am zehnten Untersuchungstag schneidet die Kurve der Angriffsproteinasen die Kurve der Abwehrproteinasen, während vorher die Abwehrproteinasen überwogen.

Rechte untere Kurve:

Darstellung der Angriffsfermente gegen Lymphdrüsen, Leber, Oesophagus.
Diese drei Kurven stellten wir deshalb gesondert dar, weil uns die rhythmische Tagesschwankung auffiel. Es könnte sein, daß dies mit der Art*) der Erkrankung des Patienten zusammenhängt.

In den Besprechungen der obigen Fälle haben wir versucht, möglichst sinnfällig die Beziehungen zwischen Gesundheits- bzw. Krankheitszustand eines Individuums und dem Verlauf seiner Proteinasenkurven vor Augen zu führen. Wichtig ist, aus den verschiedenen Einzelkurven, die jede für sich nur etwas aussagt über die Stärke des Eiweißabbaues in dem betreffenden Organ, ein Gesamtbild der allgemeinen Vorgänge im Organismus des Untersuchten zu gewinnen. Wir haben gezeigt, daß es möglich ist, aus dem Kurvenbild eines Patienten die Prognose zu stellen. Zugleich wiesen wir darauf hin, daß jede therapeutische Maßnahme ihren Ausdruck findet in einer Aenderung des Kurvenablaufes der Proteinasenausscheidung. In umgekehrter Weise wird man vielleicht einmal aus dem Kurvenverlauf Hinweise für die zu ergreifenden therapeutischen Maßnahmen gewinnen können.

Die Polarität von Angriffs- und Abwehrfermenten im Organismus, sowie die Rhythmik in der Ausscheidung derselben wies uns auf die Parallele zum vegetativen Nervensystem hin. Auch hier spielen Polarität und Rhythmik die Hauptrolle. In den aufgeführten Fällen fanden wir manche Hinweise zur Stützung dieser Ansicht. Es hatte die Versuchsperson von Fall 20 am siebenten Untersuchungstag ein Erlebnis, das zu einer vorübergehenden seelischen Depression führte. Am Tage darauf wurden stärkere Angriffs- und Abwehrfermente ausgeschieden. Dies scheint uns dafür zu sprechen, daß eine Einwirkung der Psyche über das vegetative Nervensystem auf die Bildung der Angriffs- und Abwehrfermente stattfindet. Eine ähnliche psychische Belastung widerfuhr der Versuchsperson Fall 16 am dritten Untersuchungstag. Am vierten Untersuchungstag kam es zu einer stärkeren Ausscheidung von Abwehrproteinasen gegen Magen-Ca.

Die Polarität Sympathikus - Parasympathikus glaubten wir in dem Antagonismus der Angriffsproteinasen und Abwehrproteinasen gespiegelt. Die Gegenüberstellung der Kurven der Angriffs- und Abwehrproteinasen in unseren angeführten Fällen ermutigen uns zu dieser Annahme.

*) Wir vermuten, daß jede Krankheit ein charakteristisches Kurvenbild zeigt.

Der Rhythmus in der Ausscheidung der Proteinasen kommt in vielen Kurven zum Ausdruck. Wir erinnern an unsere Definition von „Gesundheit", die wir bei Fall 29 gaben. Gesundheit wird dort aufgefaßt als Wechselspiel von Krankheits- und Gesundungstendenzen, die sich die Waage halten. Ein solch komplizierter Vorgang bedarf einer übergeordneten Regulation. Dies weist uns wieder auf das vegetative Nervensystem hin. Wir denken dabei an ähnliche Regulationsmechanismen, die heute von niemand mehr bezweifelt werden, wie sie z. B. das Wärmezentrum, das Vasomotorenzentrum und das Atemzentrum darstellen. Wir möchten also annehmen, daß die Proteinasenbildung einer solchen vegetativen Regulation unterliegt. Eine Störung dieser Regulation führt zu Störungen der Proteinasenbildung und -ausscheidung. Diese Rhythmusstörungen sehen wir bei fast allen Kurven unserer angeführten Fälle von Kranken, besonders schön bei Fall 66. Dort kommt es zu erheblichen Schwankungen der Proteinasenausscheidung in Tagesabständen.

Polarität und Rhythmus unterliegen einer zentralen Steuerung, deren Sitz im Zwischenhirn-Hypophysensystem zu suchen ist (HOFF). Von hier gehen auch alle krankhaften Störungen der vegetativen Steuerung aus und werden über das vegetative Nervensystem bis zu den einzelnen Zellen geleitet. Dabei bedient sich dieses Nervensystem sogenannter Ueberträgerstoffe, wie wir das von der Wirkung auf das Herz kennen. Man spricht geradezu von einer Neurosekretion (GAUPP, SCHARRER, PETERS, DE CRINIS u. a.). Auf solchen Wirkungen scheint auch die Bildung der Angriffs- und Abwehrfermente zu beruhen. In den Kurven der Angriffs- und Abwehrfermente kommen die vegetativen Schwankungen zum Ausdruck. Nach dem Prinzip der Wechselwirkung haben seelische Vorgänge der Hirnrinde über das Zwischenhirn auf die vegetative Steuerung Einfluß, und ebenso wirken sich vegetative Vorgänge auf seelisches Geschehen aus (HOFF). Von hier aus ergeben sich neue Gesichtspunkte für die Aetiologie von Krankheiten und für ihre Therapie. Die Darstellung, daß sich die Angriffs- und Abwehrfermente im Organismus mit der Methode v o r jeder Manifestation einer Krankheit nachweisen lassen, berechtigt zu der Hoffnung, daß die Methode zur Frühdiagnose von Krankheiten geeignet ist.

Zusammenfassung.

1) Es wurde die quantitative Abwandlung der Abderhaldenschen Reaktion nach Nowitzki besprochen und einige Modifikationen, die sich bei der Arbeit mit der Methode ergaben, erläutert.

2) Diejenigen Proteinasen, die pathologische Eiweißkörper abbauen und von E. Abderhalden als Abwehrfermente bezeichnet werden, wurden von denjenigen Proteinasen unterschieden, die normales Organeiweiß abbauen und von E. Abderhalden als zelleigene Proteinasen aus geschädigten Zellen gedeutet werden. Die letzteren werden hier im Gegensatz zu den ersteren Angriffsfermente genannt.

3) Unter der Voraussetzung, daß die von Nowitzki angegebene Abwandlung der Abderhaldenschen Reaktion zu quantitativen Resultaten führt, versetzt die Methode in die Lage, Angriffs- und Abwehrfermente als Antagonisten im Organismus quantitativ zu erfassen und in Kurvenform einander gegenüberzustellen.

4) Als Ergebnis der Arbeit wurde herausgestellt, daß die Angriffsfermente als das Primäre im Organismus aufzufassen sind und als Gradmesser für die Krankheitstendenzen im Organismus gelten können, während die Abwehrfermente durch die ersteren hervorgerufen und als Gradmesser für die Abwehrkräfte des Körpers angesehen werden. In diesem Sinne besteht im Organismus „Gesundheit," wenn sich die Angriffsfermente und Abwehrfermente die Waage halten. Störungen dieses Gleichgewichtes treten auf bei Krankheit sowie bei Heilung.

5) An Hand der Kurven wird der Unterschied der Kurvenbilder von Gesunden gegenüber Kranken aufgezeigt, die Beziehung der Kurven zum klinischen Bild geschildert, sowie die Einwirkung therapeutischer Maßnahmen auf den Kurvenablauf dargelegt, insbesondere die Bedeutung der Methode für die Röntgen-Therapie hervorgehoben. Die Beurteilung eines Falles ist nicht aus einer einzigen Harnuntersuchung, sondern aus mehreren Proteinasenkurven zu gewinnen.

6) Da sich die Angriffs- und Abwehrfermente mit der Methode vor jeder Manifestation einer Krankheit nachweisen lassen, erscheint sie zur Frühdiagnose von Krankheiten geeignet.

7) Zum Schluß wurde der Vermutung Ausdruck verliehen, daß die Bildung der Angriffs- und Abwehrproteinasen, sowie deren Ausscheidung eine Steuerung durch das vegetative Nervensystem erfahren.

Wir danken Herrn Professor Dr. Dr. G. F. Wagner, Direktor des Hygiene Instituts der Medizinischen Akademie in Danzig herzlichst für die freundliche Ueberlassung eines Laboratoriums, sowie aller notwendigen Hilfsmittel zur Durchführung der Versuche. Es sei uns ferner gestattet Herrn Professor Dr. O. Stickel für die Uebernahme der Arbeit unseren ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Emil: Handbuch der biol. Untersuchungsmethoden, Abt. IV, 2, S. 2089 u. S. 2650 (1933 u. 1936) — Abderhalden, Emil: Fermentforschung 16,95 (1938); Fermentforschung 16,173 (1939); Fermentforschung 16,221 (1939); Fermentforschung 16,327 (1940) — Abderhalden, Emil u. H. Schlenker: Fermentforschung 16,14 (1938); Fermentforschung 16,228 (1939) — Abderhalden, Rudolf: Fermentforschung 16,210 (1939); Fermentforschung 16,215 (1939) — de Crinis, Max: Dtsch. Med. Wschr. 7/8,90 (1944) — Fischer-Wasels, B.: Diagnostik d. bösartigen Geschwülste, herausgegeben von Auler, H. u. H. Martius, 2. Aufl. München Berlin, I. F. Lehmanns Verlag 1943 — Hinzberg, Karl: Fermentforschung 16,335 (1940); Krebsforschung 50,465 (1940) — Hinzberg, K. u. B. Schleinzer: Krebsforschung 53,35 (1942) — Hoff, Ferdinand: Dtsch. Med. Wschr. 7/8, 87 (1944) — Mall, G. u. W. Winkler: Münch. Med. Wschr. 33,717 (1942) — Merten, Richard: Fermentforschung 16,359 (1941) — Merten, R. u. W. Spiegelhoff: z. f. klin. Med. 138,421 (1940) — Merten, R. u. P. Weißmüller: Fermentforschung 16,371 (1940) — Nowitzki, Eugen: Z. f. d. ges. exper. Med., Bd. 113, H. 1, S. 97 (1943) — Tetzner, E.: Fermentforschung 16,317 (1940).